

Perioperative arginine metabolism in cancer : interorgan studies in mice

Citation for published version (APA):

Vissers, Y. L. J. (2008). *Perioperative arginine metabolism in cancer : interorgan studies in mice*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20080411yv>

Document status and date:

Published: 01/01/2008

DOI:

[10.26481/dis.20080411yv](https://doi.org/10.26481/dis.20080411yv)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

chaptertwelve | Samenvatting



yljvissers mfvonmeyenfeldt nepdeutz

samenvatting |

De experimenten in dit proefschrift zijn gebaseerd op de observatie dat patiënten met kanker die geopereerd worden slechter herstellen van een operatie dan patiënten zonder tumor die geopereerd worden. Dit is waarschijnlijk gerelateerd aan cachexie, een syndroom van metabole verstoringen met anorexie en verlies van spiermassa en vetweefsel, dat vaak voorkomt bij kanker ¹. Ondanks vele studies in de afgelopen decennia is er tot nu toe geen interventie bekend die cachexie kan omkeren ². Voedingsinterventies zijn daarom geëvolueerd van een kwantitatieve aanpak waarin louter calorieën gesuppleerd worden naar een kwalitatieve, waarin de anticatabole potentie van specifieke voedingsstoffen wordt onderzocht. In dit kader is glutamine uitgebreid bestudeerd, ook door onze groep ^{3,4}. Ondanks positieve resultaten op darmintegriteit ⁵, infectieuze complicaties ⁶ en opnameduur ^{6,7} van kankerpatiënten is glutaminesuppletie geen standaardtherapie geworden. Omdat glutamine via citrulline ⁸ kan worden omgezet in arginine ⁹, hebben wij en anderen gesuggereerd dat positieve effecten van glutaminesuppletie berusten op het corrigeren van lage argininespiegels. Mogelijk dat interventies direct gericht op arginine dus succesvoller zijn. Daarom richten de experimenten in dit proefschrift zich op de perioperatieve argininesstofwisseling bij kanker.

Hoofdstuk **één** geeft een overzicht van de huidige kennis van de argininesstofwisseling in kanker en van studies met argininesuppletie in kanker. Er is beperkte *in vivo* informatie over de perioperative argininesstofwisseling in de aanwezigheid van tumor. Daarnaast zijn veel veronderstelde effecten van argininesuppletie afgeleid van studies met immuunbevorderende voeding die naast arginine andere farmaconutriënten bevat. Uit deze studies kunnen echter geen conclusies worden getrokken over de effecten van arginine alleen.

Hoofdstuk **twee** beschrijft plasma arginineconcentraties van patiënten met verschillende types tumoren. In onze patiëntengroep ging kanker samen met lage arginineconcentraties in plasma, onafhankelijk van het type tumor (borst-, darm- of alvleesklierkanker), de aanwezigheid van cachexie, body mass index of tumorstadiëring. Dit suggereert dat verlaagde arginineconcentraties een specifiek

kenmerk zijn van kanker. Het is opvallend dat plasma arginineconcentraties verlaagd waren in alle bestudeerde tumortypes, inclusief het mammacarcinoom, waarvan verondersteld werd dat het geen veranderingen in gastheerstofwisseling veroorzaakt. Mogelijk weerspiegelen de metabole veranderingen in mammacarcinoom een vroeg stadium van de cascade die uiteindelijk tot cachexie leidt. In dat geval zou kennis van de aminozuur- en eiwitstofwisseling in niet-cachectische kankerpatiënten inzicht kunnen geven in de processen die uiteindelijk leiden tot cachexie.

In hoofdstuk **drie** worden methodes beschreven om aminozuurstofwisseling in organen te bestuderen. Terwijl heel-lichaamsmetingen slechts informatie geven over het totaal van aminozuurfluxen in alle organen samen, geven metingen over organen meer gedetailleerde informatie over regulatiemechanismen. Voor interorgaanstudies is het nodig bloed te verzamelen van bloedvaten die naar het betreffende orgaan toe voeren en het draineren. In mensen is dit alleen mogelijk tijdens een operatie en daarom is dit moeilijk uitvoerbaar in een perioperatieve situatie. Hierom zijn dierproeven onontbeerlijk. Mede in verband met toekomstig onderzoek in transgenen en knock-outmuizen zijn de experimenten in dit proefschrift verricht in muizen.

Omdat heel-lichaamseiwitstofwisseling een optelsom is van orgaan- en myofibrillaire eiwitstofwisseling, is deze niet vanzelfsprekend een maat voor spiereiwitafbraak. In hoofdstuk **vier** wordt een nieuwe methode beschreven om myofibrillaire eiwitafbraak te meten met een stabiele isotoop van 3-methylhistidine, een product van actine- en myosine-zware-ketenafbraak. Met deze methode konden we myofibrillaire eiwitafbraaksnelheden meten in muizen. De methode maakt geen onderscheid tussen myofibrillaire eiwitafbraak afkomstig uit skeletspier en uit darm en huid. Omdat deze weefsels ook kleine hoeveelheden actine- en myosinevezels bevatten, dragen ze bij aan de totale 3-methylhistidineflux ¹⁰. Theoretisch geven metingen van 3-methylhistidinefluxen over de achterpoten in plaats van op heel-lichaamsniveau dus betere informatie over myofibrillaire eiwitafbraak uit spier, omdat de achterpoten relatief veel spierweefsel bevatten. In onze handen was de meting over de achterpoten echter niet mogelijk door de kleine arterieel-veneuze verschillen van 3-methylhistidine.

In deel twee en drie van dit proefschrift werden de effecten van kanker en chirurgie op de argininesstofwisseling onderzocht. Het specifieke doel was de interactie tussen de aanwezigheid van tumor en chirurgisch trauma te bestuderen. Er werd gebruik gemaakt van zowel een niet-cachectisch (deel twee) als een cachectisch muismodel (deel drie). Omdat arginine zowel uit eiwitafbraak als *de novo* in de nier gevormd kan worden, werden beide routes bestudeerd.

In deel twee werd een niet-cachectische muistumor (MCA) in de FVB-stam gebruikt om de perioperatieve argininesstofwisseling te bestuderen. De postoperatieve reactie in de aanwezigheid van deze niet-cachectische tumor werd gekarakteriseerd door een geremde respons op de operatie, welke wordt

besproken in hoofdstuk vijf, zes en zeven. In hoofdstuk **vijf** beschrijven we dat niet-cachectische tumormuizen lage plasma arginineconcentraties hebben, vergelijkbaar met de patiënten met kanker zoals beschreven in hoofdstuk twee. Rodriguez toonde aan dat arginaseactiviteit in de tumor een mechanisme is voor tumorgeïnduceerde immunosuppressie via depletie van arginine in de directe omgeving van de tumor ¹¹. Mogelijk onttrekt de tumor op deze manier arginine uit de circulatie en veroorzaakt argininedeficiëntie. Om deze veronderstelling te bevestigen zijn metingen van tumormetabolisme nodig, maar hiervoor moet eerst het technische probleem om bloedstroomsnelheden door de tumor te meten opgelost worden. In vervolgstudies zou het tevens interessant zijn om arginaseactiviteit in weefsels en in plasma van individuen met tumoren te onderzoeken. Nadat MCA-tumormuizen geopereerd waren, bleken de productiesnelheden van arginine en NO op heel-lichaamsniveau verminderd in vergelijking met controlemuizen die geopereerd waren en was er geen stijging van serum amyloid P (SAP)-concentraties in plasma.

In hoofdstuk **zes** bleek dat de niet-cachectische tumormuizen tegelijkertijd een verlaagde endogene *de novo* arginineproductie hadden. Meer specifiek was de glutamineproductie uit de spier verminderd en werd er minder glutamine in citrulline omgezet in de darm. Daarbij was de arginineproductie door de nier verminderd, ondanks dat de nier meer citrulline opnam, wat wijst op uitscheiding van citrulline door de nier of op intracellulair verbruik van arginine in de nier.

Hoofdstuk **zeven** laat zien dat de aanwezigheid van een tumor in niet-cachectische muizen op zich een verhoogde myofibrillaire eiwitafbraak veroorzaakt. Dit suggereert dat kanker verstoringen in de eiwitstofwisseling veroorzaakt reeds voordat er sprake is van gewichtverlies. De postoperatieve eiwitstofwisseling in niet-cachectische tumormuizen was echter niet anders dan die in muizen zonder tumor die geopereerd waren.

In deel drie werden cachectische muizen met tumoren (MAC16) gebruikt om de perioperatieve argininstofwisseling in kanker te bestuderen. De postoperatieve respons van MAC16-tumormuizen werd gekenmerkt door lage arginineconcentraties in plasma (hoofdstuk **acht**). Na een operatie veroorzaakte de MAC16-tumor verstoringen in de endogene *de novo* arginineroute, met verminderde opname van glutamine door de darm en verminderde citrullineproductie door de darm. Dit resulteerde echter niet in verminderde arginineproductie door de nier. Ondanks voortdurend gewichtverlies had de MAC16-tumor opvallend weinig effect op de aminozuurstofwisseling van NMRI/Bradford-muizen.

Hoofdstuk **negen** bespreekt dat het eiwitverbruik van MAC16 tumormuizen niet verschillend was van NMRI/Bradford controlemuizen ten tijde van de metingen. Waarschijnlijk zijn er al in een eerdere fase van gewichtverlies duidelijkere verstoringen in de eiwitstofwisseling geweest, waarna slechts kleine afwijkingen nodig zijn om in een katabole status te resulteren. Hiervan uitgaande zou bestuderen van de niet-cachectische fase van kanker wellicht inzicht kunnen geven in de processen die cachexie aansturen.

De postoperatieve myofibrillaire eiwitafbraak in MAC16 muizen was onderdrukt in vergelijking met NMRI/Bradford controlemuizen. Hierdoor komen minder aminozuren vrij en is er mogelijk minder substraat voor de acute-fasereactie. Deze observatie is vergelijkbaar met eerder bestudeerde tumorratten bij wie de baarmoeder verwijderd werd; ook in deze dieren was de postoperatieve eiwitafbraak verminderd in spierweefsel ¹² en in de darm ¹³. Samenvattend was er in de aanwezigheid van tumor een onderdrukte respons op chirurgie, wat postoperatieve herstelprocessen negatief zou kunnen beïnvloeden.

referenties |

1. Kern KA, Norton JA. Cancer cachexia. *JPEN* 1988;12(3):286-98.
2. Brennan MF. Total parenteral nutrition in the cancer patient. *N Engl J Med* 1981;305(7):375-82.
3. van der Hulst RRWJ. Glutamine, an essential nutrient for the gut. *Thesis* 1996.
4. de Blaauw I. Interorgan protein and glutamine metabolism in the tumor bearing rat. *Thesis, Maastricht University, The Netherlands* 1996:1-240.
5. van der Hulst RRWJ, van Kreel BK, von Meyenfeldt MF, et al. Glutamine and the preservation of gut integrity. *Lancet* 1993;341(8857):1363-5.
6. Ziegler TR, Young LS, Benfell K, et al. Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, controlled study. *Ann Intern Med* 1992;116(10):821-8.
7. Schloerb PR, Amare M. Total parenteral nutrition with glutamine in bone marrow transplantation and other clinical applications (a randomized, double-blind study). *JPEN* 1993;17(5):407-13.
8. Windmueller HG, Spaeth AE. Intestinal metabolism of glutamine and glutamate from the lumen as compared to glutamine from the blood. *Arch Biochem Biophys* 1975;171:662-672.
9. Houdijk AP, Visser JJ, Rijnsburger ER, Teerlink T, van Leeuwen PA. Dietary glutamine supplementation reduces plasma nitrate levels in rats. *Clin Nutr* 1998;17(1):11-4.
10. Rennie MJ, Millward DJ. 3-Methylhistidine excretion and the urinary 3-methylhistidine/creatinine ratio are poor indicators of skeletal muscle protein breakdown. *Clin Sci* 1983;65(3):217-25.
11. Rodriguez PC, Quiceno DG, Zabaleta J, et al. Arginase I production in the tumor microenvironment by mature myeloid cells inhibits T-cell receptor expression and antigen-specific T-cell responses. *Cancer Res* 2004;64(16):5839-49.
12. de Blaauw I, Deutz NEP, von Meyenfeldt MF. Cancer reduces the metabolic response of muscle to surgical stress in the rat. *J Surg Res* 1998;80(1):94-101.
13. de Blaauw I, Deutz NEP, Hulsewé KWE, von Meyenfeldt MF. Attenuated metabolic response to surgery in tumor-bearing rats. *J Surg Res* 2003;110(2):371-7.